

Série 1.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

N° 986

LES
CELLULES ÉOSINOPHILES

LEUR SIGNIFICATION, LEUR VALEUR DIAGNOSTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Novembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LOUIS LIGOUZAT

Né le 6 Mars 1872, à Orange (Vaucluse)

Élève à l'École du Service de Santé Militaire



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

—
Novembre 1894

LES
CELLULES ÉOSINOPHILES

LEUR SIGNIFICATION, LEUR VALEUR DIAGNOSTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Novembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LOUIS LIGOUZAT

Né le 6 Mars 1872, à Orange (Vaucluse)

Élève à l'École du Service de Santé Militaire



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

—
Novembre 1894

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
GAYET. ASSESSUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, PAULET, BOUCHACOURT, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. LÉPINE.
	BONDET.
Cliniques chirurgicales.	{ OLLIER.
	PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	FOCHIER.
Clinique ophtalmologique.	GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAILLETON
Clinique des maladies mentales.	PIERRET.
Physique médicale.	MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique.	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie.	CAZENEUVE.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Zoologie et Anatomie comparée.	LORTET.
Anatomie.	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie.	RENAUT.
Physiologie.	MORAT.
Pathologie interne.	TEISSIER.
Pathologie externe.	X.
Pathologie et Thérapeutique générales.	MAYET.
Anatomie pathologique.	TRIPPIER
Médecine opératoire.	POLLOSSON (MAURICE)
Médecine expérimentale et comparée.	ARLOING.
Médecine légale.	LACASSAGNE.
Hygiène.	X.
Thérapeutique.	SOULIER.
Pharmacie.	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants MM. WEILL, agrégé.
Accouchements. POLLOSSON (Aug.) —
Botanique. BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM. AUGAGNEUR.	MM. DIDELOT.	MM. ROCHET.	MM. VIALLETON.
BEAUVISAGE.	GANGOLPHE.	RODET.	WEILL.
CONDAMIN	JABOULAY.	ROLLET (ÉTIENNE)	BARRAL
COURMONT.	LANNOIS.	ROQUE.	chargé des fonctions d'agrégé
DEROIDE.	PERRET.	ROUX.	MOREAU, Id.
DEVIC	POLLOSSON (Aug.)		

M. ÉTIÉVANT, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. BONDET, Président; M. TEISSIER, Assesseur; MM. ROUX et VIALLETON, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BONDET

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROUX

INTRODUCTION

La question des cellules éosinophiles paraît intéresser les histologistes et les cliniciens allemands d'une façon toute spéciale. Les nombreux travaux parus en font foi. Or, en France, elle semble au contraire être restée jusqu'à présent en dehors des connaissances classiques. Après avoir soigneusement recherché dans la littérature médicale française ce qui pouvait se rapporter à ce sujet, on constate que tous les faits qui chez nos voisins sont observés et commentés depuis Ehrlich, restent épars dans nos grands classiques, difficiles dès lors à collationner, à classer. C'est précisément cette sorte de synthèse de tous les travaux parus à l'étranger et en France que, sur les conseils et avec l'aide de M. le professeur agrégé Roux, nous avons essayé de mener à bien.

On prévoit dès lors que l'historique sera la partie principale de cette monographie : « Les recherches bibliographiques sont l'œuvre des jeunes n'ayant encore qu'une pratique restreinte (Tillaux¹). »

Mais, au lieu d'une analyse chronologique des différents travaux parus sur les cellules éosinophiles, nous avons préféré présenter une étude d'ensemble indiquant comment leur morphologie, leur rôle physiologique, leurs modifications pathologiques ont été décrites par les différents auteurs.

Dans une deuxième partie en suivant le même plan nous avons essayé, en un éclectisme aussi rationnel que possible, de simplifier et de réunir les théories émises et de les appliquer aux quelques faits nouveaux que nous connaissions.

Quelque limité que ce sujet paraisse, nous y avons cependant rencontré des difficultés nombreuses. Pour beaucoup d'entre elles, non résolues, il nous faudra attendre les travaux d'observateurs plus autorisés. Si nous avons surmonté les autres, nous le devons à notre maître M. le professeur agrégé Roux ; ne pouvant apprécier à sa valeur le savant distingué, du moins nous permettra-t-il de lui apporter ici l'hommage de notre dévouement sincère, de notre reconnaissance pour son inépuisable bonté, pour sa constante bienveillance dans nos études trop écourtées faites sous sa direction au laboratoire.

¹ Tillaux, *Chirurgie clinique*, préface.

Au D^r Pittion nous devons les notions de technique utilisées ici ; nous le remercions vivement d'avoir bien voulu guider nos premiers essais dans la pratique du microscope où il est passé maître.

Nous devons encore à M. le professeur agrégé Devic des renseignements bibliographiques qui ont singulièrement facilité notre tâche. M. le professeur agrégé Augagneur a bien voulu nous permettre de faire, dans son service à l'Antiquaille, quelques recherches d'hématologie, qu'il veuille bien recevoir l'expression de notre vive gratitude.

En acceptant la présidence de notre thèse, M. le professeur Bondet nous fait le plus grand honneur que nous puissions ambitionner au terme de notre scolarité. Nous ne l'oublierons jamais. Élève de son laboratoire de clinique, stagiaire dans son service, nous lui devons la plus grande partie de nos connaissances médicales. Nous garderons toujours un excellent souvenir de ce maître bienveillant et éclairé dont nous sommes fier de nous dire le disciple.

A tous nos professeurs de la Faculté pour leurs précieux enseignements, à nos camarades militaires et civils pour leur sympathie constante, merci.

LES CELLULES ÉOSINOPHILES

Leur Signification, leur Valeur diagnostique

PREMIÈRE PARTIE¹

« Une cellule granuleuse, dit Ehrlich, est celle qui, à l'état vivant, renferme, sous forme de petits globules, des substances se distinguant au point de vue chimique des matières albuminoïdes ordinaires de la cellule. »

Il décrit dans les leucocytes cinq espèces de granulations, qu'il désigne par les lettres grecques de α à ϵ , ou mieux par leur réactif histochimique préféré. Admettant, d'autre part, qu'un même élément ne peut en contenir qu'une seule espèce, il arrive ainsi à diviser les

¹ Nous avons accumulé ici les renseignements et les théories les plus diverses concernant les cellules éosinophiles, en essayant d'introduire dans cet exposé un peu d'ordre; nous avons cherché surtout à être complet ce qui, malheureusement, alourdit la facture générale du chapitre. Ceux qui s'intéresseront après nous à ce sujet auront au moins ainsi la faculté d'éliminer des opinions trop légèrement avancées.

leucocytes granuleux eux-mêmes en cinq classes. Il est remarquable que l'étude des éléments à granulations α (éosinophiles) ait pris, dès le début, une importance prépondérante. Pourquoi ? Leur recherche est certainement d'une extrême facilité, il faut néanmoins en voir la raison surtout dans le rôle qu'on a voulu leur faire jouer dans la séméiologie de certaines affections.

CHAPITRE PREMIER

Etude des cellules éosinophiles en général¹

I. LEUR RÉPARTITION TOPOGRAPHIQUE

Les granulations éosinophiles existent dans les cellules de différents tissus.

A. *Sang.* — 1° Le sang de l'homme en renferme d'une façon constante en nombre restreint, elles paraissent être extrêmement abondantes dans la moelle osseuse, plus rares dans la rate, mais elles existeraient, d'après Lœwit, dans tous les organes qui sont chargés de produire les globules blancs (foie, thymus, corps thyroïde, ganglions lymphatiques).

¹ *Synonymie.* Cellules à granulations vitellinoïdes (Renaut).

Cellules à granulations α .

Cellules α .

Cellules acidophiles (Biondi).

Cellules oxyphiles (Schwarze).

2° Elles se trouvent signalées par le professeur Renaut dans le sang des vertébrés amammaliens sous le nom de granulations vitellinoïdes. Chez eux la rate en contient un nombre tel qu'elle semble prendre part à leur formation (Ehrlich).

B. *Lymphé*. — G. Pouchet les a étudiées dans la lymphe des crustacés.

C. *Tissu conjonctif*. — Elles ont été trouvées par Ehrlich chez la grenouille dans les cellules fixes du tissu conjonctif de tous les organes, sauf la cornée et les tendons.

II. LEURS CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Sur une préparation non colorée, les cellules éosinophiles apparaissent comme renfermant une série de granulations fortement réfringentes, comme de la graisse, d'une couleur vaguement jaunâtre comme celle des hématies.

Technique.

1° *Pour les préparations sèches*. — On arrive à les colorer à l'aide d'une technique très simple indiquée dans les premiers travaux d'Ehrlich et dans la thèse de Schwarze, simplifiée encore par le professeur agrégé Roux.

On étale entre deux covers une gouttelette de sang, on sépare vivement les deux lamelles, on dessèche à l'air libre.

Les éléments de la préparation sont fixés d'une façon

très exacte par un chauffage à 105-110 degrés, pendant une ou deux heures, sur une lame de cuivre ou plus simplement en passant trois fois la lamelle dans la flamme d'un bec Bunsen, brûlant à bleu. C'est le procédé usité depuis Koch (*Die Aetiologie der Tuberculose, Mitth. aus dem Kaiser. Gesundheitsamte*, 1887) en bactériologie ; il faut ici de même exécuter cette opération avec une certaine lenteur : comme si l'on coupait du pain.

Pour une étude complète du sang, il semble préférable de faire deux préparations différentes : l'une, sur la technique de laquelle je n'insiste pas (voir Roux, *Prov. méd.*, 1890), mettra en relief les particularités que peuvent présenter les hématies, l'examen des globules blancs étant gêné par l'extrême abondance des globules rouges, dans la seconde, l'on cherchera à obtenir simplement les leucocytes. Et sans avoir besoin d'agir avec le luxe de précautions gênantes préconisées par les élèves d'Ehrlich, on continuera ainsi les opérations précédentes :

Plonger la préparation desséchée et fixée dans la glycérine éosinée à saturation (l'hémoglobine se dissout dans la glycérine, le stroma des globules rouges s'y gonfle et disparaît). Laver à grande eau, traiter ensuite par une solution saturée de bleu de méthylène, dans l'eau phéniquée à 5 pour 100. Dessécher, déshydrater, et monter dans le baume de Canada. Les granulations éosinophiles sont en rouge vif, le protoplasma reste incolore, sauf peut-être une teinte vaguement rose ; le noyau est bleu. Cette double coloration est d'assez élégant effet.

On sait que Schwarze avait proposé pour les granulations α , l'adjectif plus général et plus vrai d'*oxyphiles* et Biondi celui d'*acidophiles*.

Il est donc à peine besoin de dire que toutes les couleurs acides dérivées ou non de l'aniline peuvent remplacer l'éosine. Schwarze s'étend longuement sur ces réactifs acides. Il les divise en diverses classes :

a) *Série des fluorescéïnes*. — Fluorescéïne. Chrysoline. Eosine. Pyrosine I. Pyrosine R. Méthyléosine, etc.

b) *Série des corps nitrés*. — (Nytrokorper). Jaune de Mars. Acide picrique et ses sels. Aurantia, etc.

c) *Série des sulfacides*. — Rosaniline, vert malachite, violet de méthyle, etc.

d) *Série des colorants acides primaires*. — Acide rosolique. Purpurine. Nitroalizarine. Coëruleïne. Galléine. Hématoxyline et Cochenille, etc.

On voit que la gamme des réactifs que l'on peut mettre en usage pour la coloration des granulations est singulièrement riche.

Pour l'étude spéciale du noyau, M. Roux s'est servi du carmin aluné, dont l'emploi, au moment où parut son opuscule, venait d'être révélé par MM. Lacroix et Vialleton.

2° *Pour les coupes*. — M. H. Müller, qui a étudié les cellules éosinophiles dans la moelle osseuse, emploie une méthode plus compliquée que celle d'Ehrlich. Il sacrifie un cobaye, brise un fémur, en retire avec un scalpel un fragment de moelle, qu'il traite pendant quatre heures par une solution saturée de sublimé (fixateur). On peut alors en faire des coupes que l'on traite successivement par l'alcool iodé, l'hématoxyline de Böhmer et une solution aqueuse saturée d'éosine.

III. CARACTÈRES HISTOCHIMIQUES DES GRANULATIONS

Leur affinité pour les colorants acides augmente à mesure que l'on chauffe la préparation au delà de 100 degrés. Ce serait une raison de supposer (Schwarze) que l'eau entre pour une part indéterminée dans leur constitution moléculaire intime.

Les solutions aqueuses de bichromate de potasse, d'acide osmique, d'acide acétique, la glycérine, l'alcool éthylique, etc., sont sans action sur elles.

Les hypothèses sur leur nature chimique vraie, sont extrêmement nombreuses. Budge, en 1876, avait donné de cette forme particulière de leucocytes une description qui rappelle exactement les éléments blancs éosinophiles. Les granulations étaient pour lui formées par des graisses; il en est de même pour Bizzozero, en 1879. Le professeur Renaut ne se prononce pas nettement à ce sujet: Il dit des granulations vitellinoïdes: « L'acide osmique ne les colore pas en noir, elles ne sont donc pas de nature grasseuse ou du moins ne sont pas constituées par des graisses neutres. »

Sur la foi des réactifs, d'autres observateurs ont soutenu qu'elles avaient la même composition chimique que l'hémoglobine; il n'y a pas à insister pour le moment sur les hypothèses, que l'on pouvait, grâce à cette constatation émettre sur leurs fonctions. Nous verrons, en effet, que les uns leur ont fait jouer un rôle dans la destruction des globules rouges, morts et inutilisables, les autres en faisant au contraire des organes de régénération du sang, les hémato blastes dérivant pour eux des granulations.

Dans l'un des rares travaux que l'on trouve à signaler sur cette question dans la littérature médicale française, Pouchet (1880) a cherché au moyen de colorations par les couleurs d'aniline à prouver leur nature hémoglobique. Son argumentation se résume en ceci : Au point de vue de leur coloration commune ou spéciale par les divers réactifs, il n'existe pas entre l'hémoglobine et les granulations α de différences plus tranchées qu'entre les granulations α et β . Or Ehrlich a rapproché ces deux derniers groupes au point d'en faire les deux stades évolutifs d'un même corps.

C'est ici le lieu de faire remarquer que l'école d'Ehrlich pour établir l'individualité d'un élément a d'autres moyens que son affinité pour un réactif donné. Schwarze a bien montré qu'en employant préalablement des agents d'ordre physique (dissolvants, chauffage), les différences réactionnelles de coloration devenaient infiniment plus nettes. C'est sans doute l'idée fondamentale des recherches de MM. Mayet et Baissas, qui pensent que « les granulations α ne sont pas constituées par de l'hémoglobine, puisque les globules rouges non fixés cèdent leur hémoglobine à la glycérine éosinée au lieu de la prendre... L'hémoglobine fixée par la chaleur ne se colore pas comme les granulations α par les sulfacides difficilement diffusibles. Elle a beaucoup plus d'affinité qu'elles, pour les colorants azotés à groupement Az O³. »

Les seules conclusions que l'on puisse tirer de ces travaux sont donc d'ordre négatif. La nature intime des granulations éosinophiles reste inconnue ; on sait cependant d'une façon à peu près certaine qu'elles n'ont rien de commun avec les graisses, ni avec l'hémoglobine.

IV. DU RÔLE DES GRANULATIONS α

Le problème est ici particulièrement ardu et les solutions diverses qui en ont été données reposent surtout sur des hypothèses.

Celle d'Ehrlich est relativement simple. Il regarde avec le professeur Ranvier les grains éosinophiles comme une sorte de sécrétion interne de la cellule destinée sans doute à l'élément lui-même. Il cite Ranvier : « Les cellules lymphatiques sont, à ce point de vue des glandes unicellulaires mobiles. » Elles seraient donc d'après ce que semblent croire Ehrlich et son école, une sorte de réserve nutritive fabriquée par la cellule pour elle-même. Il y aurait là quelque chose d'analogue à ce que l'on trouve chez certains éléments végétaux qui, à un moment donné, pour subvenir à des besoins biologiques futurs, se chargent de grains d'aleurone.

Dans son cours du semestre d'hiver 1891-92 le professeur Renaut disait avec une autre conception des faits : « Je soupçonne que les granulations vitellinoïdes sont des substances nutritives que l'organisme distribue, par la diapédèse des cellules migratrices qui les renferment, aux éléments fixes de l'organisme. »

Pouchet et Hayem, cités plus haut, leur attribuent, on le sait, une composition qui s'éloignerait peu de celle de l'hémoglobine. D'où la tentation bien naturelle de leur faire jouer un rôle dans l'hématopoïèse; cette idée est d'ailleurs très nettement exprimée dans l'article d'un auteur anglais, Donain, qui rattache les globules rouges

aux leucocytes par l'intermédiaire des hémato blasts et qui émet l'hypothèse que ceux-ci dériveraient des granulations produites par une genèse intraprotoplasmique des globules blancs.

Laker (1886) les distingue au contraire d'une façon absolue des plaquettes d'Hayem. Il est inutile de rapporter ici les objections très sérieuses faites au nom de l'histo-chimie à l'idée première de ces théories.

Nous aurions soigneusement évité de parler ici des travaux généraux de biologie cellulaire lesquels, souvent étrangers à la clinique, ont parfois une singulière ressemblance avec une discussion de philosophie pure. Nous devons citer cependant la très curieuse publication de J. Weiss qui a voulu trouver dans cet ordre d'idées l'explication de la nature des cellules éosinophiles, de leur morphologie et même de leur rôle en pathologie; il rappelle d'abord des conceptions anciennes; pour Brücke la cellule était un organisme élémentaire, aussi indivisible que l'atome physiologiquement au point de vue chimique; elle était constituée par une série de substances fondamentales d'aspect hyalin, les seules nécessaires, indispensables même à son existence. Accessoirement, d'après Schultze, il s'y ajoute des granulations, celles ci ne prenant aucune part à la constitution du protoplasma, ou même, d'après Schwartz, n'étant qu'un produit artificiel de réaction microchimique.

Pour Fromann et Heitzmann le protoplasma aurait une structure réticulaire, les granulations formant les points nodaux des mailles qui le constituent. C'était là une série d'hypothèses auxquelles Kolliker préfère simplement la vieille théorie de Brücke.

Dans son livre: « Die Elementarorganismen » Altemann a bouleversé toutes les idées reçues; la conclusion nette que l'on peut dégager de son œuvre est celle-ci: « Toute substance vivante est composée de granulations, elles sont les véritables organismes fondamentaux et élémentaires. Le protoplasma d'une cellule est une colonie de bioblastes dont les éléments sont unis par une substance fondamentale indifférente. » C'est là une interversion absolue des idées encore classiques sur la structure cellulaire. Il est bien difficile d'apprécier la valeur exacte de cette théorie, mais elle ne gagne rien à être appliquée trop prématurément.

Voici en effet les propres paroles de J. Weiss en ce qui concerne les cellules éosinophiles: « Il existe dans la moelle des os normale de ces zooglées de bioblastes; dans cet organe de formation du sang elles sont en état de constant développement. Il se forme continuellement du protoplasma pour ces corps cellulaires où les granulations s'absorbent dans le reste de la substance, et ne peuvent plus réapparaître que par des moyens artificiels. Alors que normalement il n'arrive dans le sang que quelques rares spécimens de ces formes de zooglées, dans les processus pathologiques, ou bien l'apport peut atteindre de grandes proportions, ou il se produit au contraire un arrêt dans la transformation de ces colonies, en cellules à fines granulations puis en cellules hyalines. Nous trouvons alors dans le sang toutes les formes et tous les degrés de cellules à granulations. Quand de la forme de zooglées on passe à celle de protoplasma finement granuleux les réactions des granulations changent aussi. »

Sans vouloir discuter la théorie d'Altmann il est dif-

facile de voir dans ces lignes extraites de la monographie de Weiss, une explication complète et claire des faits cliniques. Nous en retiendrons ce fait que pour lui les granulations éosinophiles sont la partie noble de la cellule, ses éléments constitutifs; le protoplasma et le noyau sont surajoutés.

Trois auteurs anglais dont nous n'avons pu retrouver les publications originales Hankin, Kanthak et Hardy¹, ont admis enfin que les alexines bactéricides de Buchner étaient un produit de sécrétion des leucocytes éosinophiles. Les granulations α dégagées par les cellules, d'après cette conception, tuent les microbes qui sont ensuite englobés et dissous par les leucocytes non éosinophiles. Cette théorie a été réfutée par M. Mesnil qui, dans un travail inédit, a prouvé que chez la perche il n'existe pas de granulations éosinophiles, et que malgré cela la destruction des microbes s'opère tout aussi bien par les phagocytes que chez les animaux doués de la plus grande quantité de cellules éosinophiles.

En somme, il règne encore une grande obscurité sur le rôle des granulations α .

Etude des cellules éosinophiles du sang.

I. LEURS CARACTÈRES HISTOLOGIQUES

L'étude des cellules à grains α est particulièrement intéressante dans le sang. — Sur une préparation de sang

¹ Cités par Metchnikoff.

normal, d'après Müller et Rieder, les leucocytes éosinophiles de dimensions variables, 8 à 9 μ en général, ont un noyau en général petit, unique, riche en chromatine, fixant très vivement les réactifs. Il a parfois une forme à peu près régulière. Plus souvent il présente une série d'apparences bizarres, contourné sur lui-même d'une façon d'ailleurs qui n'a rien de caractéristique. Les granulations α sont en quantité variable, donnant parfois à la cellule par leur abondance l'aspect d'une morula; ailleurs elles semblent s'ordonner en forme de secteur; ailleurs encore leur ensemble revêt l'aspect d'un sablier.

A un moyen grossissement, il est facile de voir que les granulations α d'une même cellule sont extrêmement inégales, variant en volume de 1 à 10. Elles ont en général une forme sphérique, quoique l'on puisse parfois apercevoir au milieu d'elles, de rares granulations ovoïdes. Chez certains animaux Schwarze et Ehrlich ont même trouvé qu'elles affectaient toutes la forme de bâtonnets arrondis aux deux bouts.

II. LEUR ORIGINE

Mais quoi qu'il en soit de leur composition intime, leur présence paraît donner à l'élément cellulaire qui les contient un caractère spécifique, qui les distingue nettement et d'une façon absolue des autres formes de leucocytes. Si l'on ajoute à tout cela ce fait que pour Ehrlich et Löwit, la régénération des globules blancs en général « se fait plutôt par production nouvelle que, par division des cellules dans le sang, » il devient nécessaire de chercher

« un ou plusieurs organes chargés de la génération de ces éléments ne laissant arriver dans le courant sanguin que des cellules relativement parfaites ».

Chez les mammifères, l'école d'Ehrlich a attribué ce rôle exclusivement à la moelle des os, d'autres ont fait intervenir pour une part accessoire mais réelle la rate, le thymus, le corps thyroïde, les ganglions lymphatiques.

A vrai dire, les auteurs sont à ce sujet fort peu explicites ; ils disent simplement que certains organes contiennent dans leurs tissus (fondamental ou de soutien) des cellules éosinophiles et peuvent de ce fait être regardés comme préposés à leur formation. Mais on cherche en vain dans ces auteurs une preuve directe des faits qu'ils avancent. Avec Ehrlich et son école, les Allemands acceptent cependant, en général, que la moelle des os joue un rôle indubitable dans leur naissance.

Des travaux très importants de H. F. Müller ont diminué toutefois l'importance de ces constatations. Avec Rieder il a étudié ces mêmes cellules éosinophiles de la moelle osseuse ; il ne parle pas de ce fait mis en lumière par Baissas et Mayet, qu'à côté des granulations α on y trouve avec une prédominance marquée des granulations indulinophiles ou β . Mais, étudiant comparativement les cellules du sang normal, il dit :

« Les cellules éosinophiles du sang normal en circulation sont toutes de la même grosseur. — Comme dans les leucocytes à fines granulations, la configuration du noyau conserve un arrangement délicat. Sur des préparations traitées par le mélange de Flemming ou par l'acide chromique à 1/6 et colorée à la safranine, le noyau renferme un riche réseau de filaments très fortement colorés ;

très serré, comme celui des leucocytes à noyau polymorphe. Sous le rapport de leur teneur de chromatine elles sont aussi assez riches. Sur la platine chauffante ces cellules sont mobiles...

« Les cellules α de la moelle osseuse sont bien différentes ; leurs dimensions sont bien plus considérables, les formes des noyaux sont massives..... Après l'action du mélange de Femming la safranine colore bien plus faiblement les figures nucléaires ; leur teneur en chromatine est moindre. Contrairement à ce que Max Schultze avait démontré pour les éléments sanguins à grosses granulations les mouvements amœboïdes sont ici obscurs ou nuls... sauf dans ces formes plus petites que Bizzozero appelait cellules leucocytaires de la moelle des os. »

Si les leucocytes α du sang diffèrent si nettement à tous les points de vue des cellules médullaires, il est impossible de les en faire dériver. C'est là, en somme, le raisonnement de Müller, il faudrait en effet tout au moins constater des formes de passage ; celles-ci n'ayant jamais été signalées, Müller et Rieder sont donc en droit de conclure que, contrairement à ce que croyait l'école d'Ehrlich, la moelle osseuse n'a rien à faire dans la formation des cellules éosinophiles du sang normal.

Ces dernières peuvent dès lors provenir soit d'une transformation progressive des lymphocytes, sortis nouveaux des organes lymphoïdes, soit encore d'une division, dans le sang, des globules blancs préexistants. Dans le premier cas les auteurs admettent une sorte de maturation du protoplasme. Les leucocytes garderaient néanmoins leur caractère spécifique en ce sens que les granulations de α à ϵ représentent leurs 5 stades terminaux d'évolution.

III. LEUR MODE DE REPRODUCTION

Mais on paraît accepter plus généralement dans les publications de ces dernières années, l'hypothèse d'une régénération par division dans l'intérieur même du sang. Le mode suivant lequel elle s'effectue dans les leucocytes en général a été l'objet de bien des travaux. Même en se bornant exactement aux cellules éosinophiles les opinions varient, nous devons citer en premier lieu les recherches du professeur Renault. Il a observé dans les cellules à grosses granulations (α d'Ehrlich), le phénomène de la division rapide.

Le leucocyte jusqu'alors rond et immobile, s'étrangle en son milieu en forme de biscuit et se divise : les éléments blancs à grosses granulations (α d'Ehrlich) sont « mûrs pour une division rapide, » et le phénomène se réduit à un simple étranglement cellulaire, sans métamorphose du noyau.

Denys (cytodiérèse des petites cellules incolores de la moelle) observa la division amitotique « dans les cellules éosinophiles de la moelle osseuse ».

Arnold décrivit encore « la segmentation directe » dans les cellules migratrices à grosses granulations. Il faut accepter comme un fait d'observation pure et de valeur indiscutable l'expérience du professeur Renault, et c'est lui chercher une querelle difficilement qualifiable que de lui opposer la « découverte » d'Henle : « Quelquefois sur la platine chauffante certains leucocytes à un

seul noyau et dépourvus de tout mouvement amœboïde tombent en morceaux. »

La division mitotique des leucocytes éosinophiles est d'autre part sérieusement affirmée par les Allemands. Dekhuyzen a étudié à ce point de vue les éléments migrants que l'on trouve dans les tissus interstitiels, individus erratiques, appartenant cependant à la famille des cellules lymphatiques du sang. Fleming avait déjà vu chez eux des sphères d'attraction. Ils concluent que les cellules éosinophiles se divisent par karyokynèse.

Leurs observations ont ceci de particulier et de commun qu'ils se sont servis, pour obtenir leurs préparations, de la méthode des coupes.

Enfin, on trouve une discussion sérieuse de la question dans l'article de Müller : *Ueber Mitose an eosinophilen Zellen*, 1892. Nous avons déjà exposé ailleurs les points principaux de sa technique. Elle est fondée sur la coloration nette du filament nucléaire par l'hématoxyline ; elle utilise à la fois la semi-fluidité de la moelle osseuse et son extrême richesse en cellules éosinophiles. Il identifie d'une façon complète, au moins en ce qui concerne leur évolution biologique intime, ces markzellen aux leucocytes du sang. Si l'on accepte cette assimilation, il est incontestable que les dessins reproduisant ses conclusions, sont d'une admirable netteté. Les figures 10, 11, 12, 14, 15, représentent très exactement quelques-uns des stades de prophase ou d'anaphase de la karyokinèse.

« Rieder et moi, dit-il enfin, n'avons jamais trouvé ces figures mitotiques dans le sang normal ou non leucémique. » Il semble même que dans le sang leucémique il n'en a pas trouvé davantage. « Dans la leucocytémie de

forme médullaire ou myelogène où les markzellen sont très nombreuses, il est à supposer (*voraussetzen*) qu'il existe des cellules éosinophiles en voie de mitose. » Quoiqu'il en soit, Müller conclut de son étude sur les markzellen à la division indirecte des leucocytes éosinophiles et des cellules lymphatiques en général.

Les deux modes de division paraissent donc avoir été démontrés par les auteurs.

CHAPITRE II

Des cellules éosinophiles dans les maladies avec lésions du sang. Leur valeur diagnostique.

I. LEUCOCYTÉMIE

Depuis Benett et Virchow, à qui l'on doit les premières observations de cette maladie, les études microscopiques du sang leucémique n'ont pas fait défaut. Mais l'insuffisance des moyens techniques a retardé jusqu'à Ehrlich toute notion exacte à ce sujet. La numération des éléments du sang démontrait bien aux observateurs qui l'ont précédé (Obet, Simon, Bailly) — pour citer trois thèses françaises sur la leucocytémie — que les leucocytes ont ici subi une augmentation considérable. Or, c'est là une donnée quantitative qui ne suffit pas à distinguer la leucémie d'autres états plus ou moins analogues, au point de vue des symptômes du début.

Dès ses premiers travaux, Ehrlich au nom de l'histo-

chimie concluait au contraire : « Dans la leucémie, le nombre absolu des cellules éosinophiles est augmenté souvent dans de très grandes proportions. » Schwarze précise : « Si l'on veut bien considérer que les premières étapes de cette maladie laissent souvent hésiter le diagnostic, la recherche et la découverte des granulations éosinophiles devient une ressource précieuse. » Rien de pareil ne s'observe dans les leucocytoses des anémies aiguës ou chroniques, alors que ces dernières ressemblent parfois si étrangement au point de vue des symptômes à la leucocytémie.

Spilling, Vierordt sont entièrement de cet avis ; de même Sticker, qui mentionne toutefois les variations de nombre dans un même cas de leucémie. Tous ces auteurs s'accordent pour trouver là un signe de haute valeur et d'une netteté indiscutable.

Dans le sang normal, le nombre des cellules éosinophiles paraît varier dans d'assez grandes proportions. Gollasch à qui l'on doit les premières données exactes à cet égard, le fixe à 5 à 10 pour 100 par rapport à la totalité des leucocytes. Zappert, après de nombreuses numérations chez des individus sains, élargit encore les limites fixées par Gollasch ; les chiffres d'après lui varient de 55 à 784 cellules éosinophiles dans 1 millimètre cube : quant à leur rapport aux autres leucocytes, il a trouvé chez l'enfant un pour cent de 1,62 à 19,54, chez l'adulte 0,67 à 11.

Nous sommes très loin, on le voit, des chiffres fixés par Ehrlich qui faisait le diagnostic de leucémie, toutes les fois que le sang renfermait plus de 3 à 4 pour 100 de cellules éosinophiles. Müller va plus loin encore et

refuse à leurs variations numériques, toute signification au point de vue du diagnostic. Ayant fait avec Rieder l'examen du sang dans des maladies très diverses, il observa que dans la leucocytémie leur augmentation est un phénomène très inconstant; quand elle se produit, elle n'est de plus nullement caractéristique. Il cite une série de quatre-vingt-trois observations où nous avons relevé au hasard les chiffres suivants :

Poliomyélite

chez un enfant de 4 ans . . . 21,1 p. 100

Leucémie

chez un homme de 40 ans . . . 6,33 —

— — de 30 ans . . . 3,90 —

— — de 54 ans . . . 5,94 —

— — de 30 ans (2,3 —

— — de 30 ans (3,5 —

Plusieurs numérat . . . 0,86 —

— — de 30 ans (0,43 —

Chloroses

chez une femme de 22 ans . . . 2,5 —

— — de 19 ans . . . 9,6 —

— — de 25 ans . . . 0 —

Aux résultats donnés par la numération, Müller tendait à substituer les notions données par l'analyse qualitative des globules blancs du sang leucémique comparés à ceux du sang normal. C'était revenir jusqu'à un certain point aux idées déjà exprimées par Löwit (Zur Lehre de Leucoémie, 1887). Pour Müller, en effet une valeur capitale était attribuée aux caractères résumés dans le petit tableau ci-dessous.

<i>Cellules éosinophiles</i> du sang leucémique. Grandes, noyau massif, épais, renfermant peu de chromatine; sur la platine chauffante, mouvements amœboïdes très restreints ou nuls.	<i>Cellules α</i> du sang normal. Habituellement plus petites, noyau gracieusement contourné, polymorphe, riche en chromatine, mouvements amœboïdes très nets.
---	--

Les conclusions de l'article de Müller tendaient à faire rejeter l'emploi des divers appareils et des méthodes compliquées qui servent à la numération des globules blancs; l'auteur substituaient à tout cela la platine chauffante de Max Schultze. Les cellules éosinophiles leucémiques, à la température normale du milieu sanguin, y gardaient une immobilité complète; car nous le verrons plus loin, elles représentent pour Müller une invasion anormale du sang par les éléments de la moelle osseuse (Markzellen), privés normalement de mouvements amœboïdes.

La platine chauffante est un instrument d'un maniement difficile, délicat tout au moins, et qui demande beaucoup de temps; il est par conséquent peu clinique. De plus, il donne dans la leucémie des résultats négatifs, qu'un observateur consciencieux, s'il n'est pas sûr de lui-même, tendra toujours à mettre sur le compte d'un défaut d'observation, ou d'une insuffisance technique. Mais si l'on en croit d'autres auteurs, la théorie de Müller pêche par sa base même. Bizozzero avait dit en effet que les grosses formes des leucocytes du sang normal, étaient tout à fait immobiles. J. Weis prétend d'autre part « qu'il n'existe aucune différence entre la mobilité des cellules du sang normal et celles du sang leucémique, les leucocytoses aiguës hémorragiques par exemple, n'ont rien non plus de spécial à cet égard ».

Il resterait donc simplement établi que le pour cent des cellules à granulations α non plus que leur nombre absolu dans un volume donné de sang ne sont augmentés dans la leucocytémie. Rien d'étonnant dès lors à ce que Moragliano, Janowski, Loos, leur aient refusé toute valeur au point de vue du diagnostic.

Cependant, tout dernièrement, Zappert (1893) a voulu établir que (c'est là sa conclusion) « les leucocytes éosinophiles sont augmentés dans la leucémie en même temps que les autres globules blancs ». Nous aurons l'occasion d'y revenir. Mais son opinion est maintenant généralement admise.

*Origine des cellules éosinophiles du
sang leucocytémique.*

Les théories n'ont pas manqué prétendant fournir une explication à ce dernier fait. On l'a envisagé, comme le résultat soit d'une hyperproduction véritable, soit d'une accumulation dans le sang de cellules éosinophiles déjà produites. Les travaux de l'école d'Ehrlich tendaient à prouver que leur augmentation de nombre provenait d'une lésion irritative chronique des organes hématopoiétiques ; on a vu plus haut que la moelle des os était désignée d'une façon toute spéciale : Ehrlich, à plusieurs reprises, manifeste même son étonnement que dans certaines lésions aiguës de cet organe (ostéomyélite) le nombre des globules blancs éosinophiles lancés dans la circulation ne soit pas augmenté.

Au fond, Muller qui, on l'a vu, distingue nettement les markzellen des cellules lymphatiques du sang, partage

les idées du maître allemand en ce qui concerne la leucémie : si normalement la moelle des os n'a aucun rapport avec la fonction hématopoiétique, dans la leucémie, au contraire, les markzellen arrivent dans le sang. Nous avons vu plus haut leurs caractères morphologiques, les seuls à considérer. Leur nombre importerait peu. Ces cellules médullaires remplaceraient les éléments éosinophiles normaux et leur nombre n'aurait plus aucune signification au point de vue du diagnostic.

M. Bard s'éloigne au contraire tout à fait de la théorie d'Ehrlich. On sait qu'il considère la leucémie comme le cancer propre du sang. L'augmentation des cellules éosinophiles a sans doute dans sa pensée la même origine que l'hyperplasie des globules blancs, en général, elle provient donc d'un processus qui dans d'autres conditions physiques aboutirait à la production d'une tumeur. Or, comme dans tout autre néoplasme, on a ici : « des éléments anatomiques normaux doués d'une vitalité excessive et en voie d'hyperplasie indéfinie par le fait d'une anomalie spéciale, d'une sorte de monstruosité du développement des tissus, ces éléments conservant d'ailleurs les attributs essentiels de leur espèce, ils évoluent dans leur direction atavique primitive, mais s'arrêtent suivant les cas à des étapes diverses de leur développement physiologique. »

Les cellules éosinophiles du sang leucémique ne viennent donc pas, pour M. Bard, de la moelle osseuse. Elles représentent une simple modification des leucocytes normaux.

S'appuyant d'une part sur les théories allemandes, d'autre part sur les travaux de Neumann, Hoyer, Bizzo-

zero et Morat qui ont décrit une forme médullaire de la leucémie, M. Roux pense qu'il peut bien y avoir dans cette maladie une production exagérée des cellules éosinophiles, mais, à son avis, il faudrait invoquer pour une part prépondérante, une conservation indéfinie des éléments déjà produits. On sait qu'il rapproche les granulations α des leucites trouvés dans certaines cellules végétales ; les unes et les autres représenteraient une accumulation de réserves nutritives donnant à l'élément une vitalité anatomique plus considérable. Peut-être, enfin, faudrait-il tenir compte des altérations du plasma sanguin (Biondi.) L'irritation chronique des organes hématopoiétiques, la surcharge des éléments par des matériaux nutritifs, peuvent donc contribuer à la fois et pour une part indéterminée, à l'augmentation du nombre des leucocytes éosinophiles dans le sang leucémique.

Malgré le nombre des faits observés et des théories ébauchées on ne parvient pas à se faire une idée exacte des causes qui font varier le nombre de cette forme si spéciale des globules blancs. Il faudrait pour en avoir une compréhension nette, connaître l'étiologie, la pathogénie intime, l'anatomie pathologique exacte de la leucocythémie. Il vaut mieux attendre qu'une connaissance plus exacte de la maladie nous donne l'explication de ce fait si discuté.

Les recherches d'hématologie qui suivent n'ont plus la prétention de fournir à la clinique un moyen de diagnostic. Elle n'ont plus dès lors pour la plupart que l'intérêt de simples constatations.

II. ASTHME

L'examen des crachats, nous le verrons plus loin, a montré qu'au moment de la crise d'asthme ils contenaient en grand nombre des cellules éosinophiles. Gabritchewski voulut trouver dans le sang la cause de ce phénomène. Normalement il dit n'avoir jamais trouvé parmi les leucocytes plus de 3 pour 100 de cellules à granulations α . Au moment des crises d'asthme, au contraire, chez plusieurs malades dont il cite les observations résumées, ce chiffre s'élevait dans des proportions considérables, 10,81, 22,4, 9,25, 16,7. Ces deux derniers nombres proviennent de l'examen du sang chez une même malade dans deux crises différentes; on voit que les variations peuvent être très considérables, du simple au double presque, alors que les conditions dans lesquelles l'auteur observe sont identiques. Quoi qu'il en soit de cette particularité, les cellules éosinophiles seraient ici en nombre infiniment plus considérable que dans la leucémie où, d'après lui, la moyenne ne dépasserait pas 6 à 8 pour 100. Leyden, dans une communication sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir, n'admet qu'avec des réserves ces résultats. Ils seraient pour lui très inconstants et soumis à des variations personnelles qui leur enlèvent une grande partie de leur valeur.

Enfin, dans d'autres cas d'asthme, Canon a trouvé 2,11 pour 100 de globules blancs éosinophiles dans le sang. Les observations de Gabritchewski sont trop peu détaillées pour que l'on puisse se rendre compte de sa méthode de recherche. On ne voit pas pourquoi les résul-

tats obtenus diffèrent aussi considérablement de ceux cités par Canon. Il n'y a pas lieu dès lors de s'arrêter à la théorie pathogénique de l'asthme qu'il avait émise et qui faisait d'une altération du sang encore à démontrer la cause primitive de cette maladie.

III. MALADIES DE PEAU

L'article de Canon donne à leur sujet des chiffres plus démonstratifs. Il a trouvé dans le sang :

Chez une malade atteinte de psoriasis léger, 3,72 pour 100 de cellules éosinophiles.

Chez une malade atteinte de prurigo léger, 3,50 pour 100 de cellules éosinophiles.

Dans un cas d'eczéma très étendu, 14,19 pour 100 de cellules éosinophiles.

Dans un cas de prurigo grave, 11 pour 100 de cellules éosinophiles.

Il en résulte pour lui cette conclusion que l'augmentation des leucocytes à granulations α peut être constatée dans les lésions de la peau. Son intensité dépend, non pas de la maladie considérée comme entité spécifique, mais plutôt de l'étendue même des lésions.

Neumann a une tendance marquée à croire que le derme cutané contribue normalement à la formation des cellules éosinophiles du sang. Les conditions exposées ci-dessus amèneraient simplement une exagération de de cette fonction physiologique.

IV. MALADIES NERVEUSES

Zappert a fait paraître en 1893 un article qui contient un résumé très bien fait des travaux déjà publiés sur ce sujet ; il y ajoute les résultats suivants : dans les maladies nerveuses qui résultent d'une lésion organique on ne trouve rien de particulier dans le sang. En ce qui concerne au contraire les névroses fonctionnelles, sur 28 observations, il a trouvé 15 fois une augmentation nette des cellules éosinophiles. Dans un cas de chorée, il prétend même que leur nombre a varié dans le même sens que l'évolution de la maladie et l'aggravation des symptômes.

V. PROCESSUS FÉBRILES EN GÉNÉRAL

Zappert, d'accord avec les premiers observateurs, admet que, « pendant la durée de l'intoxication fébrile des maladies, il y a une diminution des granulations α . La fièvre une fois tombée, elles apparaissent de nouveau plus ou moins rapidement ». Ses recherches ont porté sur des cas de typhus, pneumonie, septicémie, érysipèle, rhumatismes. A propos de la malaria il rejette l'opinion déjà ancienne de Dolega qui avait cru trouver une augmentation constante de leucocytes granuleux dans cette maladie.

**Les cellules éosinophiles dans les sécrétions
pathologiques. Pus et crachats.**

Depuis les recherches de Conheim et d'après l'idée que l'on se fait des phénomènes intimes de l'inflammation, on est habitué à considérer les globules de pus, comme des leucocytes venus par diapédèse des capillaires sanguins. Il était dès lors intéressant de connaître jusqu'à quel point ils avaient gardé leurs caractères normaux de *globules blancs*.

Dans une thèse de 1890, Finck a systématiquement cherché les granulations α dans les produits de suppuration de natures diverses. La plupart des examens du pus blennorrhagique donne à ce point de vue des résultats négatifs. Dans une seule observation elles existaient en grande nombre ; dans deux autres cas on pouvait en apercevoir quelques-unes tout à fait isolées et très rares dans le champ de la préparation. L'auteur n'en a jamais trouvé dans des liquides provenant d'ostéomyélite, de phlegmons de la main, de pleurésie purulente, de mastite.

L'étude des crachats offre dans les diverses maladies des organes respiratoires un intérêt particulier. Finck, Gollash, Müller, après d'autres, ont signalé l'extrême abondance des cellules éosinophiles, dans les crachats des asthmatiques. La fin de la crise d'asthme s'accompagne très souvent d'une expectoration d'aspect particulier : perlé, disent les cliniciens. Sur une préparation à la gly-

cérine éosinée, on y voit souvent de semblables amas de leucocytes à granulations α . Pour Finck, en effet, ils viendraient directement des capillaires pulmonaires où leur nombre, pendant la durée de la crise d'asthme, est plus considérable que normalement.

Leyden est revenu sur cette question dans une communication à une société médicale; après Charcot, il avait décrit dans les crachats d'asthme des cristaux incolores en forme de pyramides, réunies deux à deux par leur base. Il croit que les cristaux et les cellules éosinophiles sont en rapport très direct, sans qu'il détermine exactement le sens de ces relations. Il présentait dans la même séance des préparations microscopiques à l'appui.

Dans les autres maladies des voies respiratoires, il est très rare d'observer rien de pareil. Les recherches faites dans des cas de tuberculose, bronchite aiguë, pneumonie, n'ont rien donné de semblable. Cependant, les sécrétions nasales d'un malade atteint de coryza aigu contenaient beaucoup de cellules éosinophiles et de cristaux de Charcot Leyden; le tout disparut au bout de deux jours. L'auteur se refuse à croire que ces phénomènes soient en rapport avec une augmentation problématique des leucocytes éosinophiles du sang. Il croit à une extravasation de lymphes dans les espaces lymphatiques, où les cellules se chargeraient de granulations et en même temps que se formeraient des cristaux bipyramidaux.

Maudybur a repris cette question en 1891, il cite des observations d'asthme, où l'examen des crachats, positif en ce qui concerne les granulations restait complètement négatif pour les cristaux. Il admet que les cellules granuleuses viennent du sang, en partie tout au moins et par

le mécanisme invoqué par Neusser : irritation des extrémités nerveuses du sympathique au niveau des parois bronchiques, action réflexe sur d'autres points du domaine du sympathique particulièrement sur le système hémato-poïétique.

Les crachats de la bronchite grippale ne renferment que par exception des cellules éosinophiles. Dans la pneumonie, et contrairement à ce que voulait Leyden, elles apparaîtraient au moment de la défervescence, « elles seraient l'expression d'une victoire définitive de l'organisme, un signe de guérison complète. »

Mentionnons enfin le travail de Schmidt, qui n'apporte aucun fait nouveau. Il signale simplement la disposition des cellules éosinophiles en amas, placés de préférence près des réticulum fibreux, et des spirales de Curschmann.

Les cellules éosinophiles dans les tumeurs.

Polypes naso-pharyngiens. — Loeswy a signalé dans le tissu de ces tumeurs une grande quantité de cellules éosinophiles. On sait qu'à côté du tissu fibreux très abondant on y trouve une grande quantité d'éléments cellulaires jeunes embryonnaires.

Lymphome malin. — Kanter signale qu'ayant eu à examiner au point de vue histologique un lymphome malin, il y a trouvé un nombre considérable de cellules éosinophiles; dans d'autres lésions des ganglions lymphatiques, le nombre de cellules éosinophiles est très variable,

alors même que le processus pathologique est identique (tuberculose). Il ne peut, d'après ses recherches, assigner aux cellules éosinophiles un lieu d'origine précis. Son travail renferme une bibliographie extrêmement complète de la question.

Neusser, dans une très curieuse communication au Doktor Kollegium, de Vienne, a cru trouver dans une foule de maladies une augmentation de cellules α . Nous citons son travail en dernier lieu parce qu'il a essayé de grouper tous les faits connus, et ceux qui lui sont personnels sous une pathogénie commune. Il place en effet toutes les maladies avec « éosinophilie du sang » sous la dépendance d'une lésion irritative du sympathique. Il nous est impossible de le suivre dans la série de ses raisonnements très spécieux. Le temps ne nous a pas permis de parcourir avec lui la route quelque peu labyrinthique qui mène à ses conclusions.

Il y a sans doute quelques omissions dans le compte rendu qu'en donne le *W. med. Woch.* (1892). Peut-être aussi la théorie de Neusser accorde-t-elle une part trop grande à l'hypothèse, ce qui ne contribue pas peu à l'obscurcir.

Le même essai de synthèse a été enfin tenté cette année, au congrès français de Caen pour l'avancement des sciences. M. Bouffé a voulu placer les maladies avec « éosinophilie » du sang sous la dépendance de l'arthritisme.

DEUXIÈME PARTIE

On peut affirmer, après la lecture des travaux ci-dessus résumés, qu'aucune des théories émises ne s'applique à la généralité des faits cités ni ne les explique. La composition chimique des granulations α reste inconnue, l'origine des cellules qui les contiennent, leur rôle physiologique, leur signification pathologique sont encore douteux.

Il paraît téméraire, dans ces conditions, d'entreprendre avec les mêmes matériaux une tâche où tant d'autres ont échoué; il vaut mieux accumuler les faits, compléter autant que possible les données anciennes, s'en tenir autant qu'on le peut au terre à terre strict de l'observation pure et simple; toute classification faite dans ces conditions ne peut être qu'artificielle, et n'a qu'une valeur contingente et temporaire; toute hypothèse doit serrer le fait qu'elle explique d'aussi près que possible et doit disparaître devant d'autres plus exactes ou mieux en rapport avec les découvertes nouvelles.

CHAPITRE PREMIER

I. DÉTAILS TECHNIQUES COMPLÉMENTAIRES

On sait la technique mise en usage par M. Poux, il est bon cependant de revenir sur quelques détails. Il est inutile que le sang étalé sur la lamelle soit en couche très mince. Il est préférable même que les leucocytes éosinophiles soient en aussi grand nombre que possible ; cela facilite leur observation et rend leur dénombrement plus exact. Après fixation par la chaleur, on plonge le cover, la face chargée en bas, dans la glycérine éosinée à saturation. Pour la netteté de la préparation, il vaut mieux laisser le réactif agir sur elle pendant une demi-heure. Le temps de 5 et 10 minutes fixé par notre maître est, en effet, parfois insuffisant et il arrive, quand on s'en tient aux chiffres ci-dessus que quelques cellules éosinophiles sont à peine colorées en rose très pâle et peuvent ainsi passer inaperçues.

Pour la coloration du noyau, il est regrettable que l'on ne puisse employer le carmin aluné avec lequel on obtient

dans d'autres cas des figures nucléaires d'une merveilleuse netteté.

M. Roux emploie le bleu de méthylène en solution phéniquée, les résultats auxquels on arrive ainsi sont très suffisamment nets. Il n'y a cependant aucun inconvénient à le remplacer par l'hématoxyline de Bohmer; où l'on plonge la préparation pendant 5 minutes environ, au sortir du bain éosiné et après lavage.

II. LES CELLULES ÉOSINOPHILES DU SANG NORMAL

Sur des préparations de sang normal ainsi obtenues, on trouve constamment des cellules éosinophiles; en multipliant les examens de sang, chez divers individus en bonne santé et chez lesquels une première préparation n'avait rien donné, on peut toujours en rencontrer un certain nombre.

Dans leur recherche, la combinaison de l'objectif 7 et de l'oculaire 3 de Verick suffit largement, le champ est assez étendu et suffisamment éclairé. Pour un examen plus spécial des granulations ou du noyau, on a tout avantage à se servir des objectifs à immersion. Il est d'ailleurs facile de faire varier les combinaisons optiques, suivant les préférences individuelles, et les besoins du moment.

Leur aspect.

Nous devons d'abord rappeler la classification des globules blancs du sang normal, d'après Roux, on y voit,

dit-il, « de petits globules de volume inférieur ou égal à celui des hématies à noyau unique, arrondi et régulier, ou quelque peu bosselé, très riche en chromatine, très vivement coloré, par conséquent; ce noyau occupe la presque totalité de l'élément cellulaire, et le protoplasma n'est représenté que par une bande extrêmement mince. Ce sont là les globulins de quelques auteurs, etc.

« Des globules un peu plus volumineux à noyau irrégulier en boudin, en fer à cheval, en S, parfois en spire, ou même fragmenté, ou paraissant l'être, assez riche en chromatine, dont les anses sont plus espacées cependant que dans la variété précédente, protoplasme assez abondant.

« Des cellules parfois de même taille que les précédentes, mais en général plus grosses, à gros noyau unique arrondi ou ovalaire, relativement pauvres en chromatine qui, au lieu d'être répartie dans tout l'élément, est localisée le plus ordinairement à un ou deux pôles, et souvent même fait complètement défaut. » Il ajoute que les cellules α , nous les appellerons ainsi par abréviation, appartiennent surtout à cette dernière variété. Ailleurs il dit que les éléments de la première et de la deuxième variété peuvent être éosinophiles.

Or, après avoir dessiné à la chambre claire un assez grand nombre de leucocytes à granulations α dans un sang qu'il y avait tout lieu de croire normal, voici sous quelles formes et avec quelles particularités ils se présentaient en général. Les cellules sont de taille moyenne, parfois cependant un peu plus grosses que celles qui les entourent. Le noyau est toujours au moins nettement contourné, représentant des figures bizarres en Z, en crochet, ou

même le plus souvent multiple, composé de deux ou trois amas de substance nucléaire, reliés ou non par des ponts de chromatine. Il était assez vivement coloré par le bleu de méthylène ou l'hématoxyline. Entouré d'un protoplasma relativement abondant, il disparaît parfois en partie sous les granulations α colorées en rouge par l'éosine.

Quand le sang est simplement étalé sur la petite plaque de verre, sans avoir été pressé entre les deux covers, glissant l'un sur l'autre, on voit presque constamment ces granulations réparties dans toute la cellule, sans jamais se grouper en forme de secteur ou de croissant. Il est probable que ces dernières dispositions sont artificielles et viennent du mode opératoire.

Le nombre des granulations apprécié suivant la teinte plus ou moins foncée de l'élément cellulaire dans son ensemble est assez inconstant. Il paraît être en rapport avec la forme du noyau. Pour bien s'en rendre compte, il faut observer les cellules d'une même préparation, les résultats de l'action des matières colorantes sont ainsi plus facilement et plus exactement comparables; de cette façon on voit assez nettement ceci : dans les cellules où la figure nucléaire est simplement contournée en boudin, en fer à cheval, des granulations n'existent pas ou sont assez rares, clairsemées dans le protoplasma ambiant. Les globules blancs les plus riches en grains éosinophiles sont ceux qui possèdent un noyau fragmenté, de sorte qu'ils semblent correspondre à un âge plus avancé des précédents pour ces deux raisons. En effet, entre eux, soit au point de vue de leur richesse en grains α , soit en ce qui concerne la fragmentation de leur noyau, existent tous les intermédiaires que l'on peut imaginer.

Il semble bien établi dès maintenant que les granulations éosinophiles n'existent que dans la deuxième variété de Roux, dans ces cellules que l'on peut considérer comme la forme adulte des leucocytes. On sait, d'ailleurs, qu'elles possèdent des mouvements amœboïdes particulièrement nets.

III. DU RÔLE DES GRANULATIONS α

Ne connaissant pas encore leur composition chimique, nous sommes forcé ici de raisonner par exclusion. Puisqu'elles apparaissent au moment de l'activité maximum de la cellule, elles ne sont sans doute pas des produits de dégénérescence. Les auteurs n'y ont, d'ailleurs, pas songé. Il est probable qu'elles s'accumulent dans la cellule à titre de réserves nutritives, c'est là l'opinion généralement admise, mais à quel moment doivent-elles être utilisées?

M. le Dr Roux par analogie avec ce qu'il a observé chez certains végétaux inférieurs (champignon du muguet), croit qu'elles doivent fournir au travail de la reproduction.

Mais à la fin de son opuscule : *Ueber Mitose an eosinophilen Zellen*, Müller a ajouté quelques planches fort belles, représentant des cellules en voie de division indirecte. Les figures 14 et 15 reproduisent deux cellules jeunes provenant d'une division récemment achevée, le peloton chromatique n'étant pas encore reconstitué d'une façon complète ; or les deux cellules filles semblent s'être simplement partagées les corpuscules granuleux préexistants sans les avoir employés ou consommés dans la série de transformations qu'a subies l'organisme originel.

L'excessive rareté des granulations éosinophiles dans les globules blancs jeunes, « à protoplasma mince à gros noyau riche en chromatine, » tendrait plutôt à faire croire qu'elles disparaissent rapidement dans ces cellules embryonnaires en contribuant à leur accroissement. Ces premiers stades purement végétatifs se passent peut-être dans des organes particuliers, d'où ne sortent que des leucocytes relativement parfaits, quoique jeunes.

Sans contredire la valeur de cette hypothèse, difficile à confirmer par l'observation, est douteuse. Mais il est cependant naturel de penser qu'en accumulant des matériaux la cellule travaille surtout pour elle-même, plutôt que pour des éléments fixes qui lui sont étrangers et qu'elle ne rencontrera que dans les hasards de la diapédèse. (Voir page 23, professeur J. Renaut : Je soupçonne, etc.) Ce n'est d'ailleurs ici qu'une question de détail.

IV. DE L'ORIGINE DES CELLULES ÉOSINOPHILES DU SANG NORMAL

Les auteurs allemands ont, nous l'avons vu, cherché avec persistance des organes spécialement préposés à la formation des cellules éosinophiles.

Leur moyen d'investigation était la méthode des coupes; en employant sur des fragments de thymus de grande thyroïde, ganglions lymphatiques, rate, moelle, osseuse, la technique indiquée par Müller et dont nous avons parlé ils trouvaient dans le tissu examiné un nombre variable de cellules à granulations éosinophiles. Si leur quantité était considérable, l'organe en question était

de ce seul fait regardé comme contribuant dans ce sens particulier à l'hématopoïèse.

Ce n'est en somme qu'une supposition. Chose grave, on pourrait tout aussi bien soutenir, que les cellules de ces tissus viennent d'une transformation des leucocytes sortis des vaisseaux sanguins: il est en effet, dans l'ordre que ceux-ci au moyen de leurs mouvements amœboïdes, quittent leur habitat normal constituant ainsi le groupe aberrant de Renaut, au lieu que le mouvement en sens inverse, est infiniment plus difficile à comprendre. Comment ces cellules granuleuses, incluses profondément dans des tissus, à peu près complètement privées d'oxygène, arrivent-elles à franchir les parois des capillaires, si minces et si fragiles que soient celles-ci ?

On pourrait bien supposer qu'elles parviennent dans le courant sanguin d'une façon indirecte, après être tombées dans les espaces lymphatiques continués par les canaux de même nom. Mais on sait par des observations directes que, dans les grandes voies lymphatiques, on trouve seulement des globules blancs jeunes, absolument semblables à ceux qui constituent la première variété de Roux. C'est seulement sous cette forme que les leucocytes arrivent dans le sang, par le canal thoracique, par exemple.

Pour être tout à fait logique, il faudrait, d'ailleurs, ajouter aux organes cités plus haut, tous les tissus où l'on rencontre des cellules α . Ehrlich n'hésite pas; on sait qu'il a décrit dans des cellules fixes du tissu conjonctif lâche des corpuscules de divers ordres, parmi lesquels il y aurait des granulations éosinophiles, il en conclut nettement que le tissu conjonctif contribue à la formation des leucocytes à granulations α du sang normal.

En examinant une préparation étiquetée « Cancer du cartilage, éosine hématoxylique », nous avons cru voir, dans une partie saine de la coupe, des capsules cartilagineuses contenant un grand nombre de granulations d'un beau rouge; puisqu'il contient des cellules α , le cartilage contribuerait-il ainsi à l'hématopoïèse?

A priori, étant donné que l'on ne connaît pas exactement la valeur des granulations, il est au moins téméraire d'établir un rapport de filiation entre deux espèces de cellules, en se basant sur ce seul fait qu'elles contiennent les mêmes corpuscules intra-protoplasmiques. Si, comme nous l'avons supposé, ceux-ci représentent simplement des matériaux de réserve, ne peut-on imaginer deux cellules ayant à un moment donné de leur évolution, besoin des mêmes composés chimiques, sans être pour cela en relation étroite l'une avec l'autre?

Cette discussion vise spécialement les éléments de la moelle osseuse; ils se rapprochent en effet assez des leucocytes pour que la majorité des auteurs admette qu'ils contribuent à la production des éléments blancs du sang. Cependant, le mécanisme en est assez difficile à comprendre, et les objections déjà formulées tout à l'heure persistent ici.

C'est, de plus, le lieu de rappeler les conclusions de Müller et Rieder : les différences morphologiques et physiologiques qui existent entre ces deux sortes d'éléments permettent d'affirmer que normalement la moelle osseuse n'a rien à faire avec la formation des globules blancs du sang.

Ne semble-t-il pas naturel d'ailleurs de considérer les éléments médullaires comme formant par leur ensemble

un véritable tissu n'ayant avec le sang aucune relation particulière? En effet, la moelle a un rôle bien limité dans la génération osseuse; aux différents âges de la vie de l'homme, elle subit des changements considérables sans que le nombre des cellules α du sang varie d'une manière parallèle. Elle a sa pathologie ou tout au moins un rôle dans les affections osseuses. L'ostéomalacie bouleverse son histologie normale et ne change rien à la composition anatomique du sang.

D'ailleurs les leucocytes sont des éléments hautement différenciés et l'on n'a pas encore saisi sur le fait la série de transformations qui permet de les faire dériver des cellules diverses de l'économie. Les organes lymphatiques semblent devoir suffire largement à la genèse des globules blancs du sang; les cellules embryonnaires qu'elles jettent dans les vaisseaux, par les grandes voies lymphatiques, doivent largement remplacer celles de leurs aînées qui sortent définitivement des capillaires, ou qui dégénèrent et meurent. Les globules blancs proviennent donc en général des organes lymphatiques, d'où ils sortent à l'état embryonnaire, hyalin, imparfait.

C'est dans le sang dont ils constituent pour leur part les éléments fondamentaux de Bard qu'ils continuent et qu'ils achèvent leur évolution jusqu'au moment où elles deviennent granuleuses.

Ehrlich pensait, nous l'avons vu, que les diverses granulations donnent aux leucocytes où elles sont contenues une sorte de spécificité. Metchnikoff, dans son *Traité de l'inflammation*, a adopté ces idées si complètement que pour lui, non seulement les cellules α constituent un groupe anatomique à part, mais encore qu'elles auraient

une physiologie spéciale. Il leur refuse toute propriété phagocytaire.

Il n'est pas impossible au contraire que l'on ne puisse établir une relation entre les diverses granulations d'Ehlich et quelles représentent les stades de transformation d'un même corps cellulaire. On sait depuis la thèse de Baissas qu'une même cellule peut contenir à la fois des grains α et β . M. Roux croit avoir observé des formes de transition entre les γ et δ . Enfin Max Schultze a pu, dit-il, démontrer l'existence de formes de passage entre les divers leucocytes granuleux.

N'est-il pas naturel de penser qu'en fabriquant des réserves, la cellule n'arrive pas d'emblée à leur donner une composition chimique adéquate à la fonction qu'elles auront à remplir plus tard. Leur structure atomique se complique sans doute de l'une à l'autre. C'est, comme nous le disait M. le professeur Vialleton, une sorte de digestion et l'étude de ses phases relève de la chimie.

Un stade probablement ultime de cette évolution est représenté par les granulations éosinophiles puisque celles-ci correspondent toujours à un noyau adulte, fragmenté. Elles peuvent, à ce moment, sortir des vaisseaux capillaires pour rentrer dès lors dans le groupe aberrant, ou bien achever leur vie dans le sang par une reproduction mitotique ou directe. (La division des leucocytes polynucléés en plusieurs cellules n'a pas été constatée directement, mais Denys a observé ce phénomène dans les éléments géants de la moelle osseuse. « Le noyau se décomposerait en plusieurs et cette division serait suivie d'une division analogue du protoplasma. » On a le droit de supposer qu'il en est de même pour les éléments analogues du sang).

Les jeunes cellules produites par cette scission absorbent rapidement les granulations amassées par la cellule mère, et dès lors le cycle est complet.

Il est donc probable que les granulations n'ont pas dans les leucocytes la valeur spécifique que leur avait attribuée l'école d'Ehrlich. A moins que la théorie d'Altmann ne soit démontrée vraie, il est difficile d'ailleurs de croire à une classification des cellules d'après leurs grains intra-protoplasmiques qui n'y sont qu'un incident biologique et ne peuvent faire oublier ni le noyau, ni le protoplasma, ni surtout la physiologie de l'élément dans son ensemble. Il est difficile de rapprocher sur ce seul caractère une cellule fixe du tissu conjonctif et un globule blanc et de séparer en un genre distinct les leucocytes éosinophiles. Ceux-ci ne sont qu'une variété, moins encore, une variation.

V. LEURS CARACTÈRES PHYSIOLOGIQUES

En ce qui concerne la physiologie des leucocytes éosinophiles, il faut rappeler tout d'abord les opinions opposées du professeur Renaut : « Ces globules différenciés devenus vecteurs n'ont plus trace de mouvements amœboïdes » et des Allemands, Müller, Schwarze, J. Weiss, qui les auraient vus nettement pousser des pseudopodes dans la platine chauffante. Le professeur Mayet les admet aussi.

Nous laissons à ces maîtres en technique le soin d'éclaircir définitivement cette question ; le maniement de la platine de Schultze et autres encore plus perfectionnées est en effet assez délicat. Il est de plus, difficile au

milieu des globules rouges qui encombrent la préparation de chercher et de reconnaître une forme spéciale de globules blancs, alors que l'on n'ose se servir des réactifs colorants. Cependant, en tenant compte des observations positives des Allemands, et si l'on considère que les cellules éosinophiles ont au point de vue du noyau et du protoplasma les caractères de leucocyte adulte, il n'y a aucune raison de leur refuser cette propriété particulière de se mouvoir par eux-mêmes.

L'intérêt de cette étude qui peut sembler trop théorique n'apparaît pas au premier abord. Mais au moment où nous nous transporterons dans le domaine clinique, il nous sera facile de voir, que là surtout les difficultés sont considérables, que bien souvent le raisonnement y tient la place de l'observation. Les moindres données, qui ont pu paraître insignifiantes ou douteuses, trouvent là une application immédiate ou parfois une sorte de démonstration.

CHAPITRE II

Valeur diagnostique des cellules éosinophiles.

I. NUMÉRATION

Différentes maladies paraissent, en effet, agir sur ces éléments si particuliers du sang, soit en augmentant leur nombre, soit en modifiant leurs caractères histologiques.

Pour se rendre compte des modifications numériques, on prend comme point de comparaison le rapport des cellules éosinophiles aux autres globules blancs dans un sang normal. Le chiffre de 3 à 4 pour 100 fixé par l'Ecole d'Ehrlich peut être considéré comme suffisamment exact. Pour établir deux termes de cette fraction, on prend une préparation de sang faite suivant la technique indiquée plus haut. On la fait mouvoir sur la platine du microscope en ligne droite et d'un bord à l'autre du cover, le long d'un petit cran guide que l'on fait varier chaque fois que l'on est arrivé à un bord du carré. De cette façon, la préparation est comme divisée en tranches, dont cha-

cune a comme largeur le diamètre du champ microscopique. On compte séparément les globules blancs ordinaires et les cellules éosinophiles, il est dès lors facile d'en fixer le rapport.

Mais les chiffres ainsi obtenus n'ont de signification que si les deux termes varient indépendamment l'un de l'autre. Les leucocytes ordinaires et les cellules éosinophiles subissent-ils un changement de nombre proportionnel les uns aux autres, un simple rapport ne pourra l'exprimer et il est nécessaire de faire entrer en ligne de compte un facteur absolu auquel on puisse ramener les valeurs relatives obtenues ainsi.

Dans une deuxième série d'opérations on détermine par les méthodes ordinaires, le nombre de globules blancs contenus dans 1 millimètre cube. Cela complique bien peu la numération des globules rouges que l'on fait si fréquemment. On a ainsi, d'une part, la quantité des globules blancs contenus dans un volume de sang, et, d'autre part, le pourcent de cellules éosinophiles qu'ils renferment. On en déduit facilement le nombre de leucocytes à grains contenu dans 1 millimètre cube.

L'exactitude du résultat ainsi obtenu est évidemment subordonnée à la précision des moyens techniques employés pour obtenir la préparation colorée. Il faut supposer que, malgré les manipulations subies, tous les globules blancs sont restés fixés, ou au moins, si certains ont disparu, que les proportions n'ont pas été changées : c'est assez probable. C'est, en tout cas, le moyen le plus simple qui permette d'arriver à une donnée tout à fait nécessaire.

On estime que, d'une façon normale, le sang contient

par millimètre cube 4.500.000 globules rouges, et 15.000 leucocytes, soit une proportion 1/300. Dans d'assez nombreuses numérations de globules blancs desséchés et colorés, les cellules éosinophiles entraînent dans la proportion de 4/100, ce qui donne comme quantité dans le volume, unité ordinaire 600 environ. Il est rare qu'elles varient en deçà de 2 et au delà de 5 pour 100, ou si l'on veut, de 300 à 750. On arriverait probablement à restreindre encore ces limites si l'on ne se contentait pas, comme on le fait d'ordinaire, d'une seule numération. Il est probable aussi que les conditions du moment ont une influence considérable, que l'on parviendrait à supprimer en multipliant les examens à des intervalles divers.

II. LES CELLULES ÉOSINOPHILES DANS LA LEUCOCYTÉMIE

Disposant des connaissances limitées que nous venons de dire, abordons le côté pathologique et clinique de la question.

Les modifications qualitatives ou quantitatives des cellules à grains α dans diverses maladies, peut-on tirer des renseignements utiles au point de vue du diagnostic ? L'intérêt de la question est presque borné à la leucocytémie. Il s'agit de savoir si les cellules éosinophiles sont augmentées ou transformées, de telle sorte que leur examen et leur numération puisse servir au diagnostic. Voici d'abord réunies sous forme de tableaux quelques observations.

OBSERVATIONS

NOM ET DIAGNOSTIC	Nombre des globules rouges	Nombre des globules blancs	Rapports	Nombre des cellules eosinophiles par millimètre cube	Rapports
I. Pierre R. 30 ans Leucémie mixte. Grosse rate 35/17.	2.400.000	400.000	1 : 6	14.000 9.200 3.440 1.720	3.5 2.3 0.86 0.43
II. F. 29 ans. Leucémie mixte.	2.937.000	212.500	1 : 14	8.160	3.9
III. Ursule P. 44 ans. Leucémie mixte. Grosse rate.	3.350.000	350.000	1 : 9.5	12.900	3.4
IV. B. 30 ans fem i.e. Leucémie mixte.	»	254.000	»	5.000	1.97
V. R. Leucémie mixte.	2.000.000	83.000	1 : 24	3.000	3.62
	2.624.000	142.000	»	4.756	3.35
		175.000	1 : 15	7.000	4.00
VI. S. Jeune fille 24 ans Leucémie mixte.	2.032.000	413.000	1 : 4.92	14.000	3.39
	1.632.000	108.000	1 : 1.51	4.060	0.43
VII. W. Homme 41 ans. Leucémie mixte.	3.243.000	174.000	1 : 18	3.500	1.90
VIII. W. Homme 48 ans. Leucémie mixte.	2.416.000	213.000	1 : 11	6.170	2.89
IX. V. Homme 45 ans. Leucémie mixte.	2.664.000	350.670	1 : 7.6	8.330	2.37
	2.136.000	396.000	1 : 3.4	8.400	2.12
X. L. P. 30 ans. Leucémie mixte.	2.184.000	349.000	1 : 6	22.500	6.45
	2.840.000	363.000	1 : 7.8	29.000	7.39
	2.600.000	326.000	1 : 7.9	22.000	6.75
XI. P. Femme 40 ans. Leucémie mixte.	4.024.000	292.000	1 : 13.7	8.770	3

NOM ET DIAGNOSTIC	Nombre des glob les rouges	Nombre des globules blancs	Rapports	Nombre des cellules eosinophiles par millimètre cube	Rapports
XII. D. Jeune femme 23 ans. Leucémie mixte.	2.332.000	337.000	1 : 6,9	7.060	2.27
XIII. C. Jeune femme 24 ans. Leucémie mixte.	2.300.000	600.000	1 : 3,8	34.000	5,67

Les trois premières numérations appartiennent à Müller et Rieder, les dix autres sont rapportées d'après la monographie de Zappert, récemment publiée.

Il nous a été donné d'observer pendant quelque temps les deux malades dont l'histoire est rapportée ci-dessous. Comme à notre point de vue spécial ils ont présenté quelques particularités, on nous permettra de citer leur observation aussi complètement que possible.

OBSERVATION XIV.— Service de M. le professeur Bondet.

P..., Etienne, trente-sept ans. Salle Saint-Roch.

13 octobre 1891, entrée. En juin dernier, point de côté assez intense dans le flanc gauche un peu en arrière, sans phénomène fébrile, toux ou oppression. La malade voit son appétit et ses forces diminuer. Dans le flanc gauche développement d'une grosse tumeur qui en six semaines, dit la malade, atteint le volume actuel.

L'état général après une période d'affaiblissement s'est ensuite relevé sans être cependant redevenu normal.

A son entrée, pas de phénomènes généraux marqués. Rate volumineuse débordant les fausses côtes, descendant au-dessous du niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure. Elle mesure environ sept travers de doigt de largeur, bord droit, net et tranchant au niveau du triangle de J.-L. Petit, pas de douleur à la pression.

Pas d'engorgement ganglionnaire, pas d'hypertrophie du foie.
Au cœur premier bruit un peu sourd.

Les globules rouges n'ont pas été comptés, à un examen rapide
1 globule blanc, 4 globules rouges.

14 novembre. — Globules rouges .	4.000.000	} 1 = 8
— — — blancs .	500.000	

22 novembre. — L'examen du sang fait par M. Roux, montre
qu'il existe beaucoup de globules blancs chargés de grains éosi-
nophiles.

Les noyaux des leucocytes sont contournés, volumineux (carmin
aluné). Dans beaucoup d'entre eux la chromatine tend à dispa-
raître. Figures pseudo- kariokinétiques.

10 janvier 1892. — Etat général bon, teint coloré, pas de modi-
fications dans le volume de la rate, pas d'engorgement ganglion-
naire. 1 globule blanc pour 9 à 10 globules rouges.

24 février 1892. — Influenza avec bronchite légère. Rate aug-
mentée de volume.

Globules rouges . .	3.500.000
— blancs . .	380.000

Les cellules à granulations éosinophiles paraissent un peu
moins nombreuses.

24 septembre 1892. — Le bord libre de la rate n'atteint pas la
ligne ombilicale 12 c./9 c.

24 septembre. — Globules rouges. .	3.100.000	} 1 = 50
— — — blancs. .	62.000	

12 avril 1893. — A la fin de janvier 1893, bronchite qui l'a
retenu au lit pendant trois semaines. Depuis lors la rate aurait
encore augmenté de volume. Elle atteint la ligne ombilicale, le
creux épigastrique, descend à deux travers de doigt au-dessus du
pubis, occupe la fosse iliaque en entier 32/27.

29 mai 1893. — Globules rouges. .	2.800.000	} 1/7
— — — blancs. .	400.000	

Beaucoup de grands leucocytes. Cellules à granulations éosino-
philes assez nombreuses.

19 juin. — Globules rouges. .	2.200.000	} 13/2
— — — blancs. .	160.000	

A cette époque nous avons fait le premier examen du sang.

Les granulations éosinophiles existent dans beaucoup de cellules volumineuses et caractérisées d'autre part par un noyau arrondi, volumineux très mal coloré par le bleu de méthylène et l'hématoxyline. On peut cependant relever quelques cellules à noyau contourné assez franchement coloré en bleu et qui contiennent des granulations. Mais alors celles-ci sont extrêmement clairsemées presque rares, au lieu que dans le type ordinaire dans la préparation, elles entourent le noyau d'une auréole rouge vif où il est impossible d'évaluer leur nombre.

On en compte 4 à 5 pour 100, ce qui donne environ 7.200 cellules éosinophiles par millimètre cube.

20 février 1894. — On note un peu d'ascite, le développement d'une circulation veineuse complémentaire. La rate a encore augmenté. Les globules rouges sont au nombre de 2.200.000. Les globules blancs : 146.000 : 1/15. Là-dessus 7 pour 100 environ de cellules éosinophiles : 10.200 C. E., par millimètre cube.

5 mai. — L'analyse du sang décèle de nombreuses cellules α .

La malade quitte de nouveau le service et paraît s'affaiblir rapidement.

1^{er} juin 1894. — Vers le 5 ou 6 mai, frisson, point de côté, dyspnée, pleurésie droite avec épanchement moyen. Anthrax du dos consécutifs à l'application des vésicatoires.

Une surprise nous attendait à l'examen du sang :

Globules rouges.	1.500.000	} 1 : 70
— blancs.	21.400	

Cellules à grains α , 0.

Les cellules éosinophiles ont donc complètement disparu.

Les leucocytes que l'on voit sur la préparation sont de taille moyenne. Le noyau est petit, bizarrement contaminé, riche en chromatine.

Les cellules de pus de l'anthrax ne renferment aucune granulation éosinophile.

De très nombreux examens de sang faits pendant les mois de juin et de juillet montrent constamment les particularités signalées ci-dessus.

18 juillet. — Matité à droite sur toute la hauteur. Ponction liquide séro-hématique rose clair avec nombreux globules rouges, Pas de leucocytes hyalins, ni éosinophiles. Dyspnée, fièvre, pouls rapide.

Les jours suivants ponctions répétées. Mort le 9 août.

A l'autopsie, la rate a comme dimensions 27 centimètres dans le diamètre vertical, 40 centimètres de circonférence à sa partie moyenne. Elle est de consistance dure presque ligneuse. Rien à la coupe, coloration lie de vin. Elle pèse 2 kilog. 180.

Foie 2 kilog. 120. Aspect gras non cirrhotique.

Cœur 280 grammes. Myocarde blanchâtre pâle ramolli.

Rien au reins. Poumon droit baignant dans un épanchement pleural fibrineux assez abondant.

Les deux plèvres sont recouvertes d'une épaisse couche fibreuse.

Ganglions trachéaux et bronchiques sans hypertrophie.

OBSERVATION XV

P..., Pierre, quarante-trois ans. Cultivateur. Entré le 7 février 1894.

Pas d'antécédents bien nets du côté de ses ascendants.

Pas de maladie dans l'enfance. Brûlure à neuf mois, à dix-sept ans il a eu des fièvres intermittentes pendant un séjour de six mois à Morestel. Depuis lors bonne santé jusqu'à ces derniers mois où il a rapidement maigri d'environ 10 kilogrammes. Vomissements fréquents, douleurs dans les mollets, engourdissements passagers de l'auriculaire et de l'annulaire, troubles de la vue. Céphalée légère, douleurs en ceinture. Il y a un mois et demi, œdème bilatéral, ayant débuté par les malléoles. Le malade rentre pour palpitations qu'il ressent depuis deux mois. Haleine très courte; à l'auscultation, la pointe bat dans le cinquième espace intercostal premier avant souffle, deuxième dédoublé, pouls tendu et fort. Rien aux poumons.

L'examen de l'estomac ne permet de constater aucune dilatation aucune tumeur permettant d'expliquer son amaigrissement.

A la palpation, dans le flanc gauche et à la percussion, on sent une rate très hypertrophiée donnant une matité qui mesure environ 15 centimètres sur 7. Non douloureuse à la palpation.

Le 8 février. — Accès de fièvre intermittente.

En somme, le malade est paludique depuis vingt-six ans : avait toujours bien supporté cette maladie jusqu'au mois de novembre. 1893, il s'est alors affaibli rapidement et a maigri. Ces phénomènes généraux sont-ils sous la dépendance de son impaludisme ancien ou bien d'une maladie naturellement survenue depuis. La tuméfaction de la rate peut être causée par l'impaludisme et ne donne aucune indication au point de vue de la deuxième hypothèse. De même pour la pâleur de son visage.

M. le professeur agrégé Roque voulut bien nous confier l'examen du sang. On y trouva :

Globules rouges . .	3.200.000
— blancs . .	640.000

Jusque-là encore rien d'absolument anormal. La numération des globules rouges montre qu'il y a une anémie.

La proportion de 50 globules rouges pour 1 globule blanc marque simplement une leucocytose abondante, déjà signalée d'ailleurs chez les paludiques.

A l'examen qualitatif, nombreuses cellules à grains éosinophiles à noyau pâle, où la chromatine tend à disparaître par places. De forme ronde ou légèrement échancrée, tout à fait comparables à celles que nous avons constatées chez la malade qui fait l'objet de l'observation IV. 3200 cellules éosinophiles par millimètre cube. L'examen du sang permettait en somme de croire que le malade en question était atteint de leucocytémie. Il quitta le service le 15 février, sans amélioration notable.

Il rentre le 18 octobre. L'état général à cause d'accès fréquents de fièvre intermittente a encore empiré. Le bord droit de la rate arrive à 3 centimètres de l'ombilic.

Ganglions sous-maxillaires, sous-occipitaux et du triangle de Scarpa. Température 38°5.

21 octobre. — L'examen du sang nous montre :

Globules rouges. . .	2.800.000	} 1/4
— blancs . . .	700.000	

Une préparation faite suivant la technique déjà décrite, montre que le sang ne renferme plus une seule cellule éosinophile. Mais beaucoup de globules blancs ont un noyau à peine coloré par le bleu de méthylène, très pauvre en chromatine et comme dégénéré. Accès de fièvre intermittente en dehors desquels la température du malade se maintient aux environs de 37°3 le matin, 38°4 le soir.

Sorti le 4 novembre.

Dans tous les cas qui sont cités d'après les auteurs allemands, le nombre des cellules éosinophiles diffère considérablement du chiffre de 750 estimé plus haut comme le maximum normal. Si nous tenons compte de ce fait que les leucocytoses symptomatiques de maladies autres que la leucémie s'accompagnent toujours d'une diminution très marquée du nombre des cellules α (voir le travail de V. Linbeck, et la monographie de Zappert), il est logique de dire que l'augmentation du nombre absolu des cellules éosinophiles dans le sang est un signe précieux de diagnostic, au point de vue du diagnostic de la leucocytémie.

L'observation I présente cette particularité curieuse que, dans les numérations successives, les cellules α ont diminué progressivement et dans d'énormes proportions; malheureusement, les détails cliniques manquent tout à fait sur les circonstances accessoires accompagnant ou expliquant cette particularité; on peut même savoir quels intervalles de temps ont séparé les diverses opérations de dénombrement. Ce cas serait intéressant à opposer à la leucémie n° 5, où la quantité des cellules éosino-

philes a subi des variations en sens inverse. Mais ici encore, nous ne connaissons pas l'évolution de la maladie.

Le 19 juin 1893, à notre premier examen du sang de la malade qui fait le sujet de l'observation XV, on comptait 7200 cellules α par millimètre cube ; l'affection paraît dater de deux ans. Le 20 février 1894, leur nombre s'élève à 10.200, la tuméfaction de la rate a augmenté, mais l'état général est resté à peu près stationnaire. Les variations numériques paraissent donc étrangères à l'évolution clinique de la maladie. Mais cette assertion ne peut en aucune façon être donnée à titre de conclusion définitive.

Le point le plus particulièrement intéressant de cette histoire est la disparition *absolue* de cellules à grains α au mois de juin 1894 ; elle correspond au développement d'une pleurésie, qui s'est développée rapidement et à un anthrax de l'épaule, tous deux s'accompagnant d'une fièvre violente. Le fait d'une diminution, ou même d'une disparition des cellules α au cours d'une maladie fébrile, est un fait bien connu. Mais au lieu de la leucocytose, habituellement coexistante, nous trouvons une diminution en masse des globules blancs. Ceux qui restent sont du type embryonnaire.

De cette histoire, on peut rapprocher, croyons-nous, la dernière observation. Chez le malade qui en fait l'objet, nous avons constaté au mois de février, 3200 cellules à grains α , et par millimètre cube de sang. L'impaludisme est en quelque sorte latent, puisque l'on n'a constaté qu'un seul accès de fièvre intermittente le 8 février.

Quand il revient au mois d'octobre, l'état général est plus gravé, le malade est un peu affaibli par de fréquents

accès de fièvre intermittente. Les cellules α ont disparu (dans cinq observations de malaria données par Zappert, on retrouve le plus souvent cette particularité); mais ici, on a une énorme quantité de globules blancs de tous les types. En somme, chez deux leucocytémies, avec processus fébriles intercurrents, disparition des cellules à grains α coïncidant chez la première avec une diminution en masse des globules blancs, chez l'autre, avec une leucocytose colossale.

La disparition des cellules éosinophiles vient sans doute de l'infection secondaire. Dans leur rôle de leucocytes adultes, en somme, elles se sont portées les premières au-devant des agents pathogènes et ont succombé dans la lutte, disparu; en ce qui concerne la malade atteinte d'anthrax et de pleurésie en pleine cachexie leucémique, le sang n'a pu faire les frais d'une nouvelle leucocytose. Le paludique au contraire, encore relativement vigoureux, a résisté, les globules blancs jeunes, se sont multipliés pour remplacer ceux qui sont morts.

Nous n'attachons pas à cette interprétation plus d'importance qu'il ne faut, et nous ne voulons, pour l'instant, retenir des observations précédentes, que deux particularités.

1° Dans la leucocytémie (si comme Bard on en sépare l'adénie) le nombre absolu des cellules éosinophiles est augmenté; 2° elles se distinguent alors de celles que l'on trouve dans le sang normal par quelques caractères très spéciaux de leur morphologie.

III. CARACTÈRES ET ORIGINE DES CELLULES ÉOSINOPHILES LEUCÉMIQUES

Voyons d'abord en quoi consistent ces modifications qualitatives. La plupart des cellules observées dans le sang leucocytémique sont plus grandes que celles du sang normal; les granulations y sont aussi nombreuses; mais le noyau, au lieu d'être contourné ou fragmenté, est dans l'immense majorité des cas unique, arrondi, très pâle, à peine teinté, même après un séjour très prolongé dans la solution phéniquée de bleu de méthylène, qui parfois l'imprègne d'une façon inégale dans ses différentes parties. Nous rencontrons encore des granulations α dans quelques rares leucocytes à noyau un peu contourné et relativement mieux coloré; mais alors les granulations sont tout à fait clairsemées et ne donnent pas à l'ensemble de la cellule cette couleur rouge intense qui attire sur les autres l'œil le moins exercé et le plus inattentif. C'est là d'ailleurs en quelque sorte une forme d'exception. Pour les cellules α , comment faut-il comprendre les modifications du noyau dans les cellules décrites en premier lieu?

Nous rappelons que contrairement à l'Ecole d'Ehrlich, Müller et Rieder, ont soutenu que les cellules à grains α du sang normal ne dériveraient nullement de la moelle osseuse. Or, pour eux la leucémie serait caractérisée par l'arrivée dans le sang des cellules médullaires dont un nombre variable contiendrait des grains α . Cette forme bizarre d'éléments éosinophiles mononucléés, que nous avons discutée plus haut, représenterait donc des cellules médullaires.

C'est en somme, semble-t-il, faire des lésions de la moelle osseuse dans cette maladie la lésion initiale. L'arrivée dans le sang des éléments du tissu médullaire hyperplasié serait expliquée par l'observation de Neumann : en faisant des coupes de vaisseaux de la moelle osseuse, cet auteur a vu leur paroi infiltrée de cellules qui, d'après lui, correspondraient à des éléments médullaires sur le point d'arriver dans le courant sanguin. Il s'agirait donc, ici, d'une sorte de diapédèse en sens inverse. Or, pour Müller, un des caractères qui différencient les cellules médullaires au milieu des leucocytes, est leur immobilité. Comment arrivent-elles, dès lors, à passer dans le sang dans des proportions aussi considérables ?

D'ailleurs si la théorie de Bard est encore discutée, on admet généralement tout au moins que la leucocytémie est une maladie du sang, et que les lésions de la moelle osseuse, mises en lumière par Neumann, Hoyer, Bizozzero, Morat, sont secondaires, comme les lésions de la rate, comme celles des ganglions.

Ce n'est pas en étudiant un point aussi limité de l'anatomie pathologique de cette maladie, que l'on peut espérer en élucider les causes. Mais en supposant, avec la majorité des auteurs modernes, que son processus pathogénique est limité au sang, comment peut-on comprendre les modifications morphologiques des leucocytes.

L'augmentation de nombre est facile à comprendre. Elle est le produit d'une réaction *in situ* des éléments sanguins contre la cause pathogène de la leucémie. Or on sait que le sérum, chargé des matériaux nutritifs aussi bien pour le sang lui-même que pour les autres tissus de

l'organisme est profondément modifié dans cette maladie. Les leucocytes dans ce milieu anormal sont forcément lésés de telle façon qu'il ne leur reste plus bientôt qu'une activité purement végétative. Les fonctions physiologiques qui pour s'accomplir exigent une intégrité absolue de l'organisme cellulaire sont troublées; les mouvements amœboïdes diminuent. Le noyau, cette partie si hautement différenciée du protoplasma et d'une structure si délicate, est troublé dans son développement, il augmente de volume comme la cellule dans son ensemble, mais le filament chromatique n'est pas formé, la division mitotique n'est plus possible. L'élément n'aura plus, dès lors à utiliser ses réserves nutritives et reste inutile, encombrant la circulation perdu pour la régénération du sang.

Il s'agit en somme, croyons-nous, d'un trouble trophique des globules blancs causé par une modification chimique du sérum sanguin, et il n'est pas besoin de faire intervenir la moelle osseuse pour expliquer la forme spéciale des cellules α du sang leucocytémique.

IV. LES CELLULES ÉOSINOPHILES DANS LES MALADIES DE PEAU

Le temps limité dont nous disposons ne nous permettant pas de suivre les auteurs allemands déjà cités dans leurs recherches, nous nous sommes borné à examiner le sang au point de vue de sa richesse en cellules α dans les maladies de peau; M. le professeur agrégé Augagneur nous a permis de faire dans son service quelques recherches d'hématologie. Voici les malades examinés :

N° 77. Salle Saint-Maurice. Elephantiasis des deux membres inférieurs. Début en 1891 des érysypèles répétés. Marche régulièrement progressive.

N° 79. G. A..., eczéma généralisé, sauf au dos.

N° 57. M..., Psoriasis aigu. Première poussée à seize ans. Contagion. Actuellement généralisées à tout le corps, descrite au cuir chevelu, confluent partout ailleurs.

N° 89. B. F..., Psoriasis plus limité d'abord, puis poussée le 24 octobre, éruption confluent aux membres inférieurs, aux troncs.

N° 32. O. J..., quarante ans. L'éruption en 1886. Psoriasis généralisé.

Peut-être est-ce là une série malheureuse. Mais, chez aucun d'eux, il n'a été possible de constater un changement sensible du nombre des cellules éosinophiles; leurs caractères histochimiques n'avaient non plus rien de particulier. Et cependant, il s'agit de cas où la maladie était extrêmement étendue, correspondant par conséquent aux indications de Canon.

V. LES CELLULES ÉOSINOPHILES DANS LE PJS

Il est inutile d'exposer ici en détail des recherches qui, dans la plupart des cas, ont été négatives. Ni dans le pus d'ostéomyélites, d'abcès froids, de gommes syphilitiques, de blennorragies aiguës, il n'a été possible de retrouver une seule cellule à granulations α . Les crachats de tuberculose pulmonaire, de pneumonie à la période d'état comme au moment de la défervescence, de la dilatation des bronches, n'en contiennent pas.

Sur les préparations faites avec le pus de deux blennor-

ragies chroniques, nous en avons au contraire rencontré des quantités réellement colossales, au point que tous les globules paraissaient en renfermer.

Enfin, en dehors des services hospitaliers où cette affection se rencontre rarement, nous avons pu examiner un cas d'asthme, où les crachats, typiques de l'accès, étaient tous bourrés de grains α .

Il est probable que les leucocytes éosinophiles contribuent toujours à la lutte contre les agents pathogènes, et qu'ils doivent passer pour leur part à l'état de globules de pus dans les différentes affections où nous les avons recherchés. Si l'on ne peut les y reconnaître, c'est peut-être qu'il s'agit là d'irritations d'une violence extrême, où les leucocytes succombent, et où leurs détails structuraux disparaissent dans une dégénérescence rapide. Peut-être lorsque le gonocoque s'atténue (blennorrhées), ou que la diapédèse est indépendante de l'invasion microbienne asthme, arrivent-ils plus facilement à conserver une intégrité relative.

Comme pour les autres hypothèses émises, nous n'avons en aucune sorte la prétention de trancher la question, heureux si le petit nombre de faits nouveaux apportés peut aider ceux qui s'intéresseront désormais à cette question.

CONCLUSIONS

I. Dans le sang normal, comme dans le sang leucocytémique, les cellules éosinophiles n'ont pas une origine distincte de celle des leucocytes en général. Les corpuscules qu'elles contiennent ne leur donnent aucun caractère de spécificité, car elles représentent des matériaux de réserve préparés par de longues transformations; les cinq sortes de granulations décrites par Ehrlich ne sont que les stades divers de modifications chimiques aboutissant aux grains α .

II. Les cellules éosinophiles subissent dans la leucocytémie à la fois une augmentation de nombre et des modifications de structure.

III. Les changements numériques, estimés relativement à un volume — unité peuvent être utilisés au point de vue du diagnostic de cette maladie.

IV. Les caractères de dégénérescence de leur noyau (disparition de la chromatine) sont alors utiles à constater pour corroborer les résultats fournis par la numération.

V. Dans aucune autre maladie le sang ne nous a paru présenter à ce point de vue de particularité saillante.

Vu, bon à imprimer :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

M. BONDET.

Vu, bon à imprimer :

LE DOYEN,

LORTIE

Vu, bon et permis d'imprimer :

LE RECTEUR,

E. CHARLES.

BIBLIOGRAPHIE

1856. Schnepft. Des globules incolores du sang et de leur valeur physiologique et pathologique.
1856. Virchow. De la leucémie.
1861. Suisson. Sur la leucocytémie, thèse de Paris.
1868. Obet. Sur la leucocytémie, thèse de Montpellier.
1875. Budge. Berlin. klin. Wochenschrift.
1869. Bizozzero. Sul midello delle ossa.
1879. Ehrlich⁴. Contribution à l'étude des cellules granuleuses du tissu conjonctif et des cellules éosinophiles (Archiv. f. Anatomie und Physiologie).
1879. Ehrlich. Sur les granulations spécifiques du sang (Verhandlung d. physiologisch. Gesellschaft Berlin).
1880. Ehrlich. Essai méthodique sur la physiologie des diverses formes de leucocytes (Zeitschrift f. klin. Mediz).
1880. Schwarze. Ueber Eosinophilenzellen, thèse.

⁴ Les travaux d'Ehrlich et de ses élèves Schwarze, Einhorn, Westphall, sont réunis depuis 1890 dans une brochure intitulée : *Farben analytischer Blutuntersuchungen*.

1880. Ehrlich. Charité Annalen Bd. V. p. 205.
1880. Spilling. Ueber Blutuntersuchungen bei Leukæmie, thèse de Berlin.
1880. Cavaſy. The Lancet, vol. II. p. 769.
1880. Pouchet. Note sur les Leucocytes de Semmer (Journal. de Ch. Robin).
1882. Donain. The corpuscul-elements of the blood (Report from New-York med. Journal).
1884. Einhorn. Ueber das Verhalten der Lymphdrüsen zu d. weissen Blutkörperchen, thèse de Berlin.
1884. Renaut. Recherches sur les éléments cellulaires du sang (Archives de physiologie).
1884. Giraudeau. Sur un cas de leucocytémie splénique (Archives de physiologie).
1883. Löwit. Ueber die Bildung roth. und weiss. Blutkörperchen (Sitzungsber. d. kais. Akad. in Wien).
1885. Löwit. Ueber Neubildung u. Zerfall weiss Blutkörperchen (même journal).
1886. Laker (même journal).
1887. Löwit. Beitrag z. Lehre v. Leukæmie (même journal).
1887. Löwit. Die Beschaffenheit d. Leucocyt. bei d. Leukæmie. Même journal.
1888. Sticher. Beitrag z. Pathog. u. Therapeut. d. Leukæmie (Zeitschrift f. klin. Medizin, XIV).
1888. Vierordt. Diagnostik d. inneren Krankheiten.
1888. Mayet. Etude sur le sang leucocytémique. (Lyon médical).
1889. V. Jaksh Klin. Diagnostik innerer Krankheiten.
1889. Gollash. Zur Kenntniss d. asthm. Sputum (Fortschritte d. Medizin).
1889. Biondi. Etude sur les corpuscules blancs du sang leucémique.
1889. H. F. Muller. Zur Frage d. Blutbildung (Sitzungsber d. K. Akad. d. Wissensch. in Wien).
1890. Baissas. Etude du sang leucocytémique. Chapitre des granulations. Thèse de Lyon.

1890. Roux. Contribution à l'étude du sang leucocytémique (Province médicale).
1890. Scarpatelli. Ueber die eosinophilen Zellen d. Kaninchen Knochenmark (Arch. f. anatom. Mikrosk. 38).
1890. Finck. Beitrag. z. Kenntniss des Eiters u. d. Sputums. Thèse de Bonn.
1890. Dolega. Blutbefund bei Malaria (Fortschritte f. Medizin).
1891. Löwit. Sitzungsber. d. W. f. innere Medizin. zu Berlin.
1891. Gabritchewski. Klinische hematolog. Notizen (Arch. f. experim. Path. u. Pharm.)
1891. Müller. Z. Leukämie Frage (Deutsch. Arch. f. klinische Medizin).
1891. V. Limbeck. Einige neuere Arbeiten über Leukämie in. Leucocytose (Centralblatt f. allgem. Path. u. Physiol. Anatomie).
1891. Renaut. Cours du semestre d'hiver 1891-1892. Art. Cellules lymphatiques. Art. Moelle osseuse.
1891. Denys. La structure de la moelle des os. et la genèse du sang chez les oiseaux. La cellule, Carnoy. T. IV.
1891. Aldehoff. Beitrag z. Kenntniss d. eosinoph. Zellen (Prag. med. Wochenschrift).
1891. Muller et Rieder. Sur la présence et la signification des cellules éosinophiles dans le sang de l'homme (Arch. f. klinische Medizin).
1891. Leyden. Ueber eosinophilen Zellen aus d. Sputums v. Bronchialasthma (Deutsch. med. Wochensch.).
1891. Weiss. Das Vorkommen u. die Bedeutung d. eosn. Zellen u. ihre Beziehungen z. Bioblastentheorie Altmann's (Wiener mediz. Presse).
1892. Metchnikoff. L'inflammation.
1892. Canon. Ueber eosinophile Zellen u. Mastzellen im Blute Gesunder u. Kranker (Deutsch. med. Wochensch.).
1892. Krypiakiewicz. Einige Beobachtungen über das Blut d. Geisterkran. (Wiener med. Wochenschrift).
1892. Muller. Ueber Mitose an eosinophilen Zellen (Arch. für exper. Path. u. Pharmak.).

1892. Maudibur. Vorkommen u. Bedeutung d. oxyphilen u. basoph
Leucocyten in Sputum. (Wiener med. Wochensch.).
1892. Schmidt. Beitrag z. Kenntniss d. Sputums u. z. Pathog. d.
Asthmabronch (même journal).
1892. Neusser. Klinisch. Hematol. Mittheilungen (Wiener klin.
Wochenschrift).
1893. Zappert. U. das Vorkommen d. eosinop. Zellen in men-
schlich. Blute (Zeitschrift f. klin Medizin).
1894. Kanter. U. d. Vorkommen v. eosin. Zellen in malign.
Lymph. u. bei einiger. ander. Lymphdrüsenerkrankung.
Berlin.

Ouvrages généraux

- Traité de médecine, Charcot, Debove. Art. Leucocytémie.
Manuel de médecine, Debove et Achard. Art. Leucocytémie.
Ranvier. Traité de technique d'histologie.
Bizzozero. Manuel de microscopie clinique.
Labadie-Lagrave. Maladies du sang.
-

TABLE

INTRODUCTION.	5
-----------------------	---

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — <i>Étude des cellules éosinophiles en général.</i>	11
I. Leur répartition topographique	11
II. Leurs caractères généraux	12
III. Caractères histochimiques des granulations . .	15
IV. Du rôle des granulations α	17
<i>Étude des cellules éosinophiles du sang normal</i> . .	21
I. Leurs caractères histologiques	21
II. Leur origine	21
III. Leur mode de reproduction.	24
CHAPITRE II. — <i>Les cellules éosinophiles dans les maladies avec lésions du sang, leur valeur diagnostique.</i>	27
I. Leucoeytémie	27
II. Asthme	34
III. Maladies de peau	35
IV. Maladies nerveuses	36
V. Processus fébriles en général.	36

<i>Les cellules éosinophiles dans les sécrétions pathologiques. Pus et crachat</i>	37
<i>Les cellules éosinophiles dans les tumeurs</i>	38

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — I. Détails techniques complémentaires.	42
II. Les cellules éosinophiles du sang normal	43
III. Du rôle des granulations α	46
IV. De l'origine des cellule éosinophiles du sang normal	47
V. Leurs caractères physiologiques	52
CHAPITRE II. — <i>Valeur diagnostique des cellules éosino-</i> <i>philes</i>	54
I. Numération	54
II. Les cellules éosinophiles dans la leucocytémie .	56
III. Caractère et origine des cellules éosinophiles leucémiques	66
IV. Les cellules éosinophiles dans les maladies de peau	68
Les cellules éosinophiles dans le pus	69
CONCLUSIONS	71
BIBLIOGRAPHIE	73

